

UniversitätsSpital Zürich, Zürich

Klinik für Kardiologie

Direktor/in: Prof. Dr. med. Frank Ruschitzka

Betreuung der Masterarbeit: PD Dr. med. Jelena R. Templin-Ghadri

Leitung der Masterarbeit: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Christian Templin

Langzeitprognose des Takotsubo Syndroms

MASTERARBEIT

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Medicine (M Med)

der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

vorgelegt von

Rahel Bianchi (12-703-021)

2018

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	
2.	Liste der verwendeten Abkürzungen	
3.	Einleitung	
4.	Material und Methoden	
4.1.	Setting	
4.2.	Einschlusskriterien	
4.3.	Klassifikation von TTS Patienten	
4.4.	Statistik	
4.5.	Ethik	
5.	Resultate	
5.1.	Langzeitmortalität des Takotsubo Syndroms im Vergleich zum akuten Koronarsyndrom	
5.2.	Vergleich unterschiedlicher Stressfaktoren	
5.3.	Kurz- und Langzeitmortalität der unterschiedlicher Triggergruppen	
6.	Diskussion	
7.	Schlussfolgerung	
8.	Eigener Beitrag	
9.	Originalpublikation	
10.	Literaturverzeichnis	
11.	Danksagung	
12.	Lebenslauf	
13.	Erklärung	

1. Zusammenfassung

Einleitung: Das Takotsubo Syndrom (TTS) ist ein akutes Herzinsuffizienzsyndrom, welches klinisch mit den gleichen Symptomen wie ein akutes Koronarsyndrom (ACS) imponiert und häufig mit einer vorausgegangenen, emotionalen oder physischen Belastungssituation assoziiert ist. Obgleich kürzlich gezeigt wurde, dass sich die intrahospitale Mortalität von TTS Patienten und ACS Patienten nicht signifikant voneinander unterscheidet, basieren Daten, die das Langzeitoutcome des Takotsubo Syndroms analysieren, überwiegend auf kleineren Studien mit geringen Fallzahlen, die kontroverse Ergebnisse lieferten. Auch der Einfluss unterschiedlicher Stressfaktoren auf die Prognose des TTS ist weitgehend ungeklärt.

Methoden: TTS Patienten wurden aus dem Internationalen Takotsubo Register eingeschlossen. Zur Analyse der Langzeitmortalität wurden TTS Patienten mit alters- und geschlechtsgematchten ACS Patienten aus dem Zurich Acute Coronary Syndrome Register verglichen. Des Weiteren wurden die Kurz- und Langzeitprognose von TTS Patienten basierend auf dem zugrundeliegenden Stressfaktor untersucht.

Resultate: Mit der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sich die Langzeitmortalität des TTS nicht signifikant von der des ACS unterscheidet ($P=0.49$). Von 1613 eingeschlossenen TTS Patienten lag ein emotionaler Stressfaktor bei 485 Patienten (30%) und ein physischer Stressfaktor bei 630 Patienten (39%) vor, wovon 98 Patienten (6%) eine akute neurologische Erkrankung aufwiesen. Bei 498 Patienten (31%) konnte kein vorausgehendes Stressereignis identifiziert werden. Hinsichtlich der Kurz- und Langzeitmortalität zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Triggergruppen ($P<0.001$, für beide Vergleiche), wobei Patienten mit physischen Stressfaktoren eine schlechtere Prognose und Patienten mit emotionalen Stressoren eine bessere Prognose aufwiesen als ACS Patienten.

Schlussfolgerungen: TTS Patienten weisen eine vergleichbare Langzeitprognose wie alters- und geschlechtsgematchte ACS Patienten auf. Zudem haben wir gezeigt, dass TTS in Abhängigkeit des zugrundeliegenden Stressfaktors eine benigne, aber auch lebensbedrohliche Erkrankung sein kann. Hierzu haben wir die InterTAK Klassifikation etabliert, die es ermöglicht basierend auf einer Einteilung von Stressfaktoren die Kurz- und Langzeitmortalität von Patienten mit TTS abzuschätzen.

2. Liste der verwendeten Abkürzungen

ACS:	Akutes Koronarsyndrom
ANOVA:	einfaktorielle Varianzanalyse
BNP:	Brain Natriuretic Peptide
CI:	Konfidenzintervall
CK:	Kreatinkinase
CRP:	C-reaktives Protein
HR:	Hazard Ratio
IA:	Angina pectoris
KISIM:	Klinikinformationssystem für Innere Medizin
LVEF:	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NSTEMI:	Nicht-ST-Hebungsinfarkt
STEMI:	ST-Hebungsinfarkt
TTS:	Takotsubo Syndrom

3. Einleitung

Das Takotsubo Syndrom (TTS) ist ein erstmals 1990 von japanischen Kardiologen beschriebenes Krankheitsbild, von welchem überwiegend postmenopausale Frauen betroffen sind und das häufig mit der typischen apikalen Ballonierung einhergeht.¹ Aufgrund der für das TTS charakteristischen Erholung der linksventrikulären Pumpfunktionsstörung innerhalb von wenigen Wochen bis Monaten,² ist man anfänglich von einer benignen Erkrankung ausgegangen. Eine aktuelle Analyse des Internationalen Takotsubo Registers (InterTAK Register) konnte jedoch mittels einer alters- und geschlechtsgematchten Kohorte von Patienten mit TTS und akutem Koronarsyndrom (ACS) zeigen, dass sich die Krankenhausmortalität zwischen den beiden Patientengruppen nicht signifikant voneinander unterscheidet.³ Bis heute jedoch gilt die Langzeitprognose von TTS Patienten aufgrund einer unzureichenden Datenlage als weitgehend unbekannt. Kennzeichnend für das TTS ist dessen Assoziation zu einem emotionalen oder physischen Stressfaktor, welcher dem TTS in circa. zwei Drittel der Fälle vorausgeht.³⁻⁵ Aktuell ist jedoch wenig über den Einfluss der einzelnen Stressfaktoren auf die Prognose des TTS bekannt. Aufgrund des heterogenen Spektrums der zugrundeliegenden physischen Stressfaktoren, reichend von schwerwiegenden neurologischen Erkrankungen bis hin zu leichter körperlichen Aktivität,^{6, 7} ist anzunehmen, dass Patienten mit unterschiedlichen Stressfaktoren auch eine unterschiedliche Prognose aufweisen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Prognose von Patienten mit TTS und ACS zu vergleichen und das Kurz- und Langzeitoutcome von TTS Patienten anhand unterschiedlicher zugrundeliegender Stressfaktoren zu untersuchen.

4. Material und Methoden

4.1. Setting

Daten wurden von TTS Patienten aus 25 kardiologischen Zentren in 9 Ländern (Deutschland, Finnland, Frankreich, Grossbritannien, Italien, Österreich, Polen, Schweiz und den USA) erhoben und in das InterTAK Register⁸ eingeschlossen. Als Kontrollgruppe wurde eine alters- und geschlechtsgematchte Kohorte von Patienten mit ST-Hebungsinfarkt (STEMI), Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) und instabiler Angina Pectoris (IA) aus dem Zurich Acute Coronary Syndrome Register herangezogen. Es wurden Patientencharakteristika wie demographische Daten, TTS Typ, Stressfaktoren, Vitalparameter, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Laborparameter, elektro- und echokardiographische Parameter, Medikation bei Spitaleintritt und -austritt, sowie Daten bezüglich der akut kardiologischen Behandlung und intrahospitalen Komplikationen von TTS Patienten erhoben. Follow-up Daten von TTS und ACS Patienten wurden durch ein systematisch geführtes Telefoninterview, während klinischer Nachuntersuchungen oder anhand von Krankenakten gesammelt.

4.2. Einschlusskriterien

Für den Einschluss von TTS Patienten in das InterTAK Register wurden die revidierten „Mayo Clinic Diagnostic Criteria“ herangezogen:⁹

1. Transiente linksventrikuläre Wandbewegungsstörung, die die Versorgung eines einzelnen epikardialen Versorgungsgebiets überschreitet.
2. Fehlen einer koronaren Herzerkrankung oder fehlender Nachweis einer akuten Plaqueruptur, die für die Wandbewegungsstörung verantwortlich ist.
3. Neu aufgetretene elektrokardiographische Veränderungen oder erhöhte Troponinspiegel.
4. Ausschluss einer Myokarditis.

Folgende Ausnahmen wurden beim Einschluss von TTS Patienten gemacht:³ (i) Patienten, bei denen sich die Wandbewegungsstörung auf ein einzelnes epikardiales Versorgungsgebiet beschränkt (fokaler TTS Typ), wurden nicht ausgeschlossen. (ii) Patienten, die während der Akutphase verstorben sind und bei denen keine Erholung der Wandbewegungsstörung nachgewiesen werden konnte, wurden ebenfalls in die Studie eingeschlossen. Bei Patienten mit unklarer Diagnose wurde der Registereinschluss bzw. -ausschluss intern reevaluiert.

ACS Patienten wurden eingeschlossen, wenn diese die dritte universale Definition des Myokardinfarktes¹⁰ erfüllten oder eine instabile Angina pectoris aufgrund einer koronaren Herzkrankheit vorlag.

4.3. Klassifikation von TTS Patienten

Für die vorliegende Studie wurden TTS Patienten anhand des zugrundeliegenden Stressfaktors klassifiziert:

- TTS nach emotionalen Stressfaktoren
- TTS nach physischen Stressfaktoren
- TTS ohne identifizierbaren Stressfaktor

Des Weiteren wurden Patienten mit physischen Stressfaktoren in zwei Subgruppen unterteilt:

- TTS nach physischer Aktivität, medizinisch relevanten Erkrankungen, oder medizinischen Eingriffen
- TTS nach akuten neurologischen Erkrankungen

Das zeitgleiche Vorliegen eines emotionalen und physischen Stressfaktors (z.B. Panikattacke während einer medizinischen Intervention) führte in der vorliegenden Studie zum Studienabschluss.¹¹

4.4. Statistik

Kategoriale Variablen sind als Zahlen mit Prozent, kontinuierliche Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung bzw. als Median mit Interquartilsabstand angegeben. Gruppenvergleiche hinsichtlich Patientencharakteristika wurden mit der einseitigen Varianzanalyse (ANOVA) oder mit dem Kruskal-Wallis Test für kontinuierliche Variablen und mit dem Chi-Quadrat Test für kategoriale Variablen durchgeführt.

Zur Analyse von Überlebenszeitdaten wurde die Kaplan-Meier-Methode und der log-rank Test für Gruppenvergleiche verwendet. Des Weiteren wurde eine Landmarkanalyse mit einem gesetzten Landmark bei 30 Tagen durchgeführt. Eine Cox-Regressionsanalyse wurde durchgeführt um die Hazard Ratio (HR) sowie die 95% Konfidenzintervalle (CI) der jeweiligen Triggergruppen zu ermitteln. Als Referenzgruppe wurden Patienten mit emotionalen Stressfaktoren herangezogen. Um mögliche Unterschiede in den klinischen Charakteristika sowie Komorbiditäten zwischen den verschiedenen TTS Gruppen zu erfassen, wurde in einem Cox-Regressionsmodell eine multivariable Adjustierungsanalyse durchgeführt, bei welcher Kovariaten berücksichtigt wurden, die einen signifikanten Unterschied im Baseline Vergleich aufwiesen oder die wahrscheinlich einen Einfluss auf die Langzeitmortalität haben. Vor Durchführung des multivariablen Cox-Regressionsmodells wurden fehlende Daten mittels multiplen Imputationen ergänzt. Zusätzlich wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt um Prädiktoren für die 30-Tage Mortalität zu erhalten.

Ein zweiseitiger P Wert von <0.05 wurde als statistisch signifikant definiert. Die statistische Auswertung erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA), die Abbildungen wurde mit Prism 7 (GraphPad, La Jolla, CA, USA) erstellt.

4.5. Ethik

Das Studienprotokoll wurde durch die hiesige Ethikkommission (Ethiknummer: KEK-ZH-Nr. 2013-0075) bewilligt und der lokalen institutionellen Prüfungskommission am jeweiligen teilnehmenden Zentrum zur Begutachtung vorgelegt. Bei prospektiv eingeschlossenen Patienten oder Zentren, bei welchen die Ethikkommission oder die institutionelle Prüfungskommission eine Einverständniserklärung forderte, wurde diese in schriftlicher Form vom Patienten oder einem Stellvertreter eingeholt.

5. Resultate

5.1. Langzeitmortalität des Takotsubo Syndroms im Vergleich zum akuten Koronarsyndrom

455 TTS Patienten wurden mit 455 alters- und geschlechtsgematchten ACS Patienten verglichen, in der Kontrollgruppe wiesen 233 Patienten einen ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und 222 Patienten einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) auf. Die detaillierten Patientencharakteristika sowie das in-hospital Outcome von TTS und ACS Patienten wurde bereits in einer vorausgehenden Studie des InterTAK Registers publiziert.

Daten der aktuellen Analyse zeigen, dass sich die Langzeitmortalität von Patienten mit TTS und ACS nicht signifikant voneinander unterscheidet ($P=0.49$) (Abbildung 1).

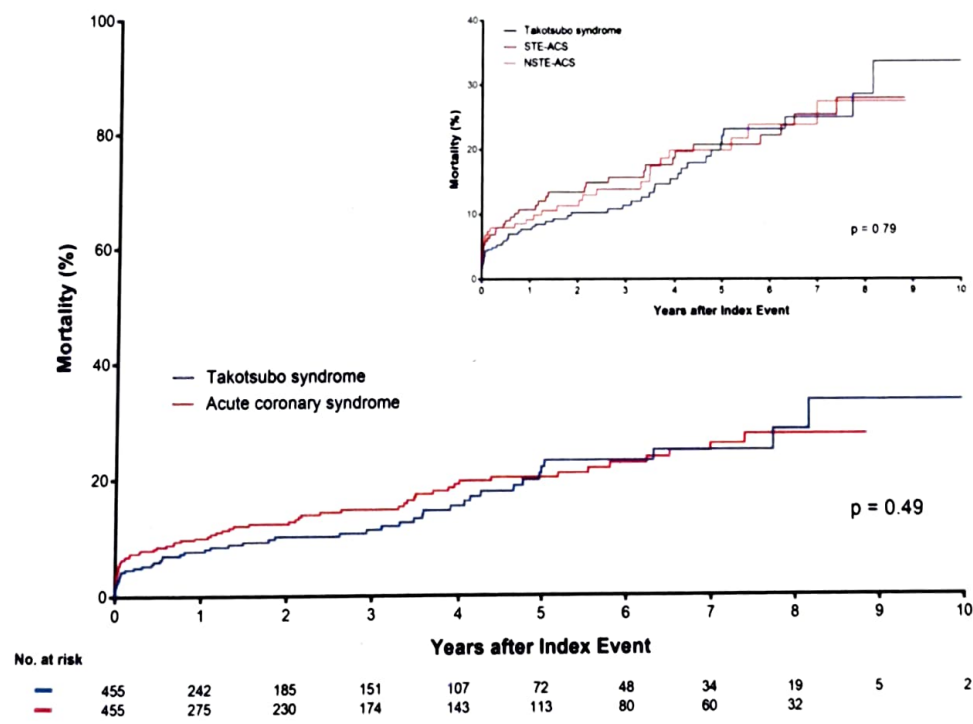


Abbildung 1. Langzeitmortalität des Takotsubo Syndroms im Vergleich zum akuten Koronarsyndrom¹¹

Kaplan-Meier Kurven zeigen eine vergleichbare Langzeitmortalität zwischen Patienten mit Takotsubo Syndrom und akutem Koronarsyndrom ($P=0.49$) sowie zwischen Patienten mit Takotsubo Syndrom, STE (STEMI)- und NSTEMI-ACS (NSTEMI) ($P=0.79$).

5.2. Vergleich unterschiedlicher Stressfaktoren

Basierend auf den zugrundeliegenden Stressfaktoren wurden 1750 TTS Patienten in unterschiedliche Klassen unterteilt. Dabei wurden Patienten ohne eindeutige Differenzierung des Stressfaktors, z.B. bei gleichzeitigem Vorliegen eines physischen und emotionalen Stressfaktor (N=137), von der Studie ausgeschlossen.

Von den 1613 eingeschlossenen TTS Patienten wiesen 485 Patienten (30%) einen emotionalen Stressor auf, 630 Patienten (39%) präsentierten sich mit physischen Triggern, wovon bei 98 Patienten (6%) eine akute neurologische Erkrankung als Trigger zu Grunde lag. Bei 532 Patienten (33%) trat das TTS nach physischer Aktivität, medizinisch relevanten Erkrankungen oder nach medizinischen Eingriffen auf. Bei 498 Patienten (31%) konnte zum Zeitpunkt der Hospitalisierung kein Trigger identifiziert werden (Tabelle 1).

Zwischen den Gruppen konnten geschlechts- und altersspezifische Unterschiede nachgewiesen werden, so waren TTS Patienten mit emotionalen Stressfaktoren signifikant häufiger Frauen (95%, $P < 0.001$), TTS Patienten mit akuten neurologischen Erkrankungen als Trigger stellten hingegen die jüngste Patientengruppe dar (61.8 ± 14.9 Jahre, $P < 0.001$) (Tabelle 1).

Laborchemisch konnten hinsichtlich kardialer Biomarker wie Troponin, Kreatinkinase (CK) oder Brain Natriuretic Peptide (BNP) keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden. Patienten mit TTS nach physischer Aktivität, medizinisch relevanten Erkrankungen oder nach medizinischen Eingriffen und Patienten mit TTS nach akuten neurologischen Erkrankungen zeigten im Vergleich zu TTS Patienten mit emotionalen oder nicht identifizierbaren Stressfaktoren signifikant höhere Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) und höhere Leukozytenzahlen. (Tabelle 1). Überdies wiesen Patienten mit TTS nach physischer Aktivität, medizinisch relevanten Erkrankungen oder nach medizinischen Eingriffen und Patienten mit TTS nach akut neurologischen Erkrankungen eine höhere Herzfrequenz sowie eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), als Patienten mit TTS nach emotionalen und ohne identifizierbare Stressfaktoren auf ($P < 0.001$, für beide Vergleiche). Ebenfalls wurden Patienten mit TTS nach physischer Aktivität, medizinisch relevanten Erkrankungen oder nach medizinischen Eingriffen und Patienten mit TTS nach akuten neurologischen Erkrankungen im Vergleich zu TTS Patienten mit emotionalen und ohne identifizierbare Stressfaktoren signifikant häufiger reanimiert, invasiv- oder nichtinvasiv beatmet oder waren katecholaminpflichtig.

Table 1

Clinical characteristics of different triggering groups

	Emotional stress n = 485	Physical activities, medical conditions, or procedures n = 532	Neurologic disorders n = 98	No stress factor n = 498	p Value
Demographics					
Female sex	459 / 485 (94.6)	454 / 532 (85.3)	85 / 98 (86.7)	452 / 498 (90.8)	<0.001
Age - yr	65.4 ± 12.4 (N=485)	66.5 ± 13.4 (N=532)	61.8 ± 14.9 (N=98)	68.0 ± 12.5 (N=498)	<0.001
Takotsubo type					
Apical type	384 / 485 (79.2)	434 / 532 (81.6)	75 / 98 (76.5)	426 / 498 (85.5)	0.033
Cardiac biomarkers on admission					
Troponin - factor increase in ULN*	8.56 (3.00 - 21.75) N=408	8.57 (2.60 - 26.00) N=419	7.25 (2.11 - 38.28) N=86	6.69 (2.00 - 21.72) N=374	0.33
Creatine kinase - factor increase in ULN	0.88 (0.58 - 1.42) N=346	0.83 (0.47 - 1.50) N=354	0.80 (0.50 - 2.20) N=60	0.78 (0.51 - 1.38) N=329	0.29
BNP - factor increase in ULN †	7.24 (2.16 - 18.22) N=143	5.93 (1.95 - 20.06) N=140	6.52 (1.49 - 19.24) N=20	6.09 (2.31 - 12.57) N=102	0.87
Inflammatory markers on admission					
CRP - mg/l	3.00 (1.08 - 7.38) N=348	6.40 (2.00 - 28.20) N=311	5.30 (2.00 - 28.35) N=54	3.10 (1.15 - 9.90) N=325	<0.001
WBC - 10 ³ /μl	9.30 (7.20 - 11.40) N=403	10.45 (7.90 - 14.15) N=446	11.22 (8.07 - 11.37) N=90	9.35 (7.30 - 12.06) N=402	<0.001
ECG on admission					
Sinus rhythm	427 / 455 (93.8)	423 / 470 (90.0)	72 / 78 (92.3)	417 / 453 (92.1)	0.20
ST-segment elevation	204 / 455 (44.8)	181 / 470 (38.5)	34 / 77 (44.2)	214 / 450 (47.6)	0.44
ST-segment depression	27 / 455 (5.9)	42 / 470 (8.9)	7 / 77 (9.1)	31 / 450 (6.9)	0.31
T-wave inversion	185 / 455 (40.7)	199 / 470 (42.3)	25 / 77 (32.5)	184 / 450 (40.9)	0.44
QTc - ms	458.7 ± 44.9 (N=334)	454.9 ± 52.1 (N=367)	465.3 ± 60.3 (N=64)	456.8 ± 49.8 (N=293)	0.43
Hemodynamics					
Heart rate - beats/min	85.4 ± 19.2 (N=416)	91.5 ± 24.0 (N=425)	92.2 ± 26.9 (N=79)	85.4 ± 21.2 (N=410)	<0.001
Systolic blood pressure - mm Hg	130.8 ± 27.2 (N=421)	127.3 ± 30.6 (N=421)	134.6 ± 33.4 (N=81)	132.8 ± 26.6 (N=408)	0.021
Left ventricular ejection fraction - % ‡	42.5 ± 10.9 (N=452)	39.0 ± 12.2 (N=492)	37.7 ± 12.9 (N=90)	42.3 ± 11.7 (N=437)	<0.001
Cardiovascular risk factors / history					
Hypertension	293 / 478 (61.3)	348 / 518 (67.2)	54 / 91 (59.3)	327 / 477 (68.6)	0.049
Diabetes mellitus	50 / 476 (10.5)	99 / 519 (19.1)	6 / 91 (6.6)	64 / 481 (13.3)	<0.001
Current smoking	85 / 471 (18.0)	107 / 505 (21.2)	24 / 91 (26.4)	79 / 459 (17.2)	0.15
Hypercholesterolemia	154 / 478 (32.2)	159 / 516 (30.8)	27 / 90 (30.0)	165 / 478 (34.5)	0.61
Comorbidities					
Cancer	48 / 453 (10.6)	108 / 497 (21.7)	20 / 88 (22.7)	65 / 441 (14.7)	<0.001
Psychiatric disorders §	150 / 396 (37.9)	162 / 496 (32.7)	32 / 90 (35.6)	84 / 413 (20.3)	<0.001
Medication on admission					
ACE inhibitor or ARB	158 / 415 (38.1)	148 / 422 (35.1)	27 / 73 (37.0)	154 / 375 (41.1)	0.38
Beta-blocker	143 / 415 (34.5)	128 / 422 (30.3)	20 / 73 (27.4)	133 / 375 (35.5)	0.28
Statin	73 / 403 (18.1)	79 / 417 (18.9)	11 / 73 (15.1)	62 / 362 (17.1)	0.83
Aspirin	141 / 403 (35.0)	122 / 417 (29.3)	21 / 73 (28.8)	132 / 362 (36.5)	0.17
In-hospital complications					
Cardiogenic shock	20 / 479 (4.2)	111 / 524 (21.2)	23 / 98 (23.5)	40 / 483 (8.3)	<0.001
Death	17 / 479 (3.5)	94 / 523 (18.0)	13 / 98 (13.3)	36 / 483 (7.5)	<0.001
Acute cardiac care treatment					
Intra-aortic balloon pump	5 / 485 (1.0)	37 / 532 (7.0)	13 / 98 (13.3)	14 / 498 (2.8)	<0.001
Invasive or noninvasive ventilation	38 / 484 (7.9)	199 / 527 (37.8)	49 / 98 (50.0)	47 / 489 (9.6)	<0.001
Cardiopulmonary resuscitation	7 / 484 (1.4)	21 / 527 (4.0)	2 / 98 (2.0)	11 / 489 (2.2)	0.07
Catecholamine use	21 / 484 (4.3)	174 / 527 (33.0)	45 / 98 (45.9)	39 / 489 (8.0)	<0.001
	16 / 484 (3.3)	73 / 527 (13.9)	16 / 98 (16.3)	33 / 489 (6.7)	<0.001
	24 / 484 (5.0)	116 / 527 (22.0)	28 / 98 (28.6)	31 / 489 (6.3)	<0.001

Values are mean ± SD, n (%), or median (interquartile range). *Including upper limits of the normal range for troponin T, high-sensitivity troponin T, and troponin I. †Including upper limits of the normal range for brain natriuretic peptide and the N-terminal of prohormone brain natriuretic peptide. ‡Data obtained during catheterization or echocardiography; if both results were available data from catheterization were used. §Patients could have an acute disorder as well as past or chronic disorder.

ACE = angiotensin-converting-enzyme; ARB = angiotensin-receptor blocker; BNP = brain natriuretic peptide; CRP = c-reactive protein; ECG = electrocardiogram; IQR = interquartile range; QTc = QT interval corrected for heart rate; ULN = upper limit of the normal; SD = standard deviation; WBC = white blood cell count.

Tabelle 1: Patientencharakteristika der unterschiedlichen Triggergruppen¹¹

5.3. Kurz- und Langzeitmortalität der unterschiedlicher Triggergruppen

Eine Analyse der 30-Tages-Mortalität zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, hierbei zeigten Patienten mit TTS nach akuten neurologischen Erkrankungen die schlechteste Prognose, TTS Patienten mit emotionalen Stressfaktoren hingegen hatten das günstigste Outcome ($P < 0.001$, Abbildung 2). Des Weiteren wurde eine Landmarkanalyse mit einem gesetzten Landmark bei 30 Tagen durchgeführt, mit welcher nachgewiesen konnte, dass sich auch die Langzeitmortalität zwischen den einzelnen Gruppen signifikant unterscheidet ($P < 0.001$). Während Patienten mit TTS nach physischer Aktivität, medizinisch relevanten Erkrankungen oder nach medizinischen Eingriffen und Patienten mit TTS nach akuten neurologischen Erkrankungen eine schlechtere Prognose als ACS Patienten aufwiesen, zeigten Patienten mit TTS nach emotionalen Stressfaktoren wiederum eine günstigere Prognose als ACS Patienten (Abbildung 2).

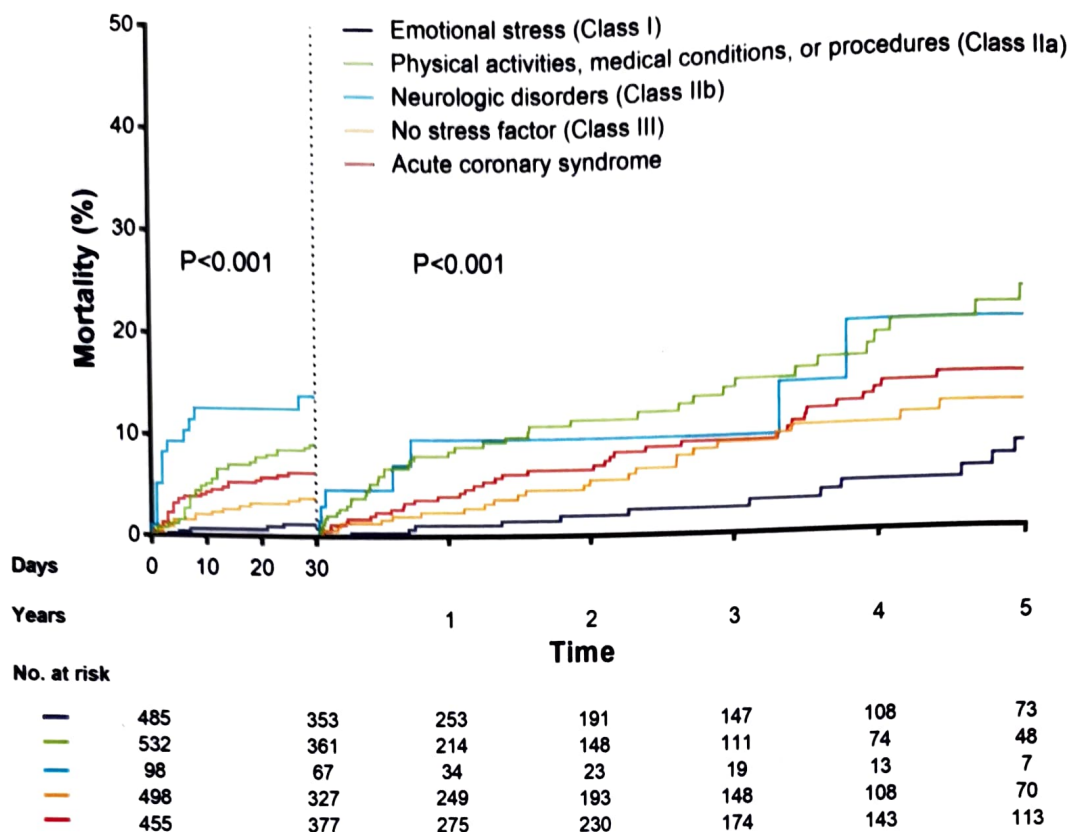


Abbildung 2. Kurz- und Langzeitmortalität der unterschiedlichen Triggergruppen¹¹

Eine Landmarkanalyse unterschiedlicher Triggergruppen wurde unter Verwendung eines Landmarks bei 30 Tagen durchgeführt. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sowohl in der 30-Tages-Mortalität ($P < 0.001$), als auch in der 5-Jahres-Mortalität ($P < 0.001$) wobei TTS Patienten mit emotionalen Stressfaktoren eine bessere Prognose und TTS Patienten mit physischen Stressfaktoren eine schlechtere Prognose als ACS Patienten aufwiesen.

Mittels einer multivariablen Cox-Regression, bei welcher Patienten mit emotionalen Stressfaktoren als Referenzgruppe hergenommen wurden, konnte nachgewiesen werden, dass TTS nach physischer Aktivität, medizinisch relevanten Erkrankungen, oder medizinischen Eingriffen (HR: 3.78; 95% CI: 2.21 - 6.44; $P < 0.001$), sowie TTS nach akuten neurologischen Erkrankungen (HR: 5.76; 95% CI: 2.96 - 11.2; $P < 0.001$) und TTS ohne nachweisbaren Trigger (HR: 2.14; 95% CI: 1.20 - 3.82; $P = 0.010$) unabhängige Prädiktoren für die 5-Jahres-Mortalität sind (Abbildung 3).

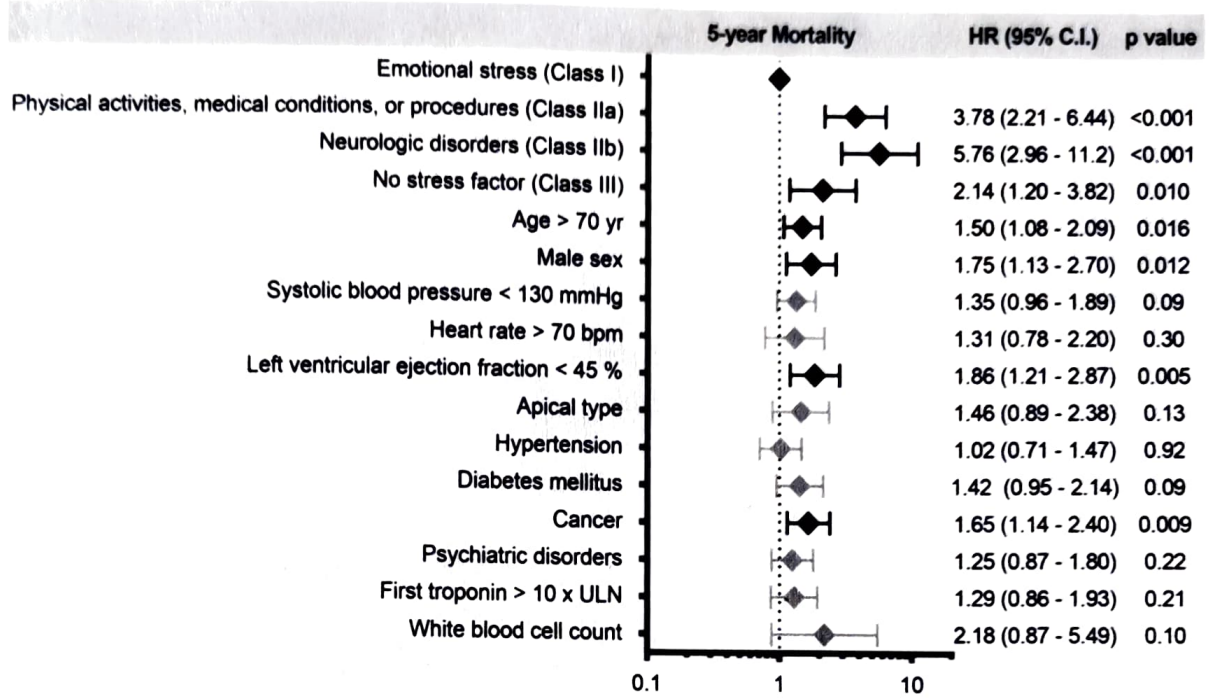


Abbildung 3 Prädiktorenanalyse für die Langzeitmortalität des Takotsubo Syndroms¹¹
 Ergebnisse einer multiplen Cox-Regression zeigen, dass ein TTS nach physischer Aktivität, medizinisch relevanten Erkrankungen, oder medizinischen Eingriffen, ein TTS nach akuten neurologischen Erkrankungen und ein TTS ohne nachweisbaren Trigger unabhängige Prädiktoren für die 5-Jahres Mortalität sind. Darüber hinaus wurde ein Alter > 70 Jahren, männliches Geschlecht, eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 45% sowie Tumorerkrankungen als unabhängige Prädiktoren identifiziert.

6. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass TTS Patienten eine vergleichbare Langzeitmortalität wie alters- und geschlechtsgematchte ACS Patienten haben und dass TTS Patienten mit einem zugrundeliegenden emotionalen Stressfaktoren eine vergleichsweise gute Kurz- und Langzeitprognose aufweisen, während TTS Patienten mit akut neurologischen Erkrankungen die schlechteste Kurzzeitprognose haben. Des Weiteren wurde gezeigt, dass Patienten mit einem TTS nach physischer Aktivität, medizinisch relevanten Erkrankungen oder nach medizinischen Eingriffen und Patienten mit TTS nach akut neurologischen Erkrankungen ein schlechteres Langzeitoutcome aufweisen, als Patienten mit ACS.

Durch eine Analyse des InterTAK Registers konnte nachgewiesen werden, dass sich die intrahospitale Mortalität von TTS und ACS nicht signifikant voneinander unterscheidet.³ Hinsichtlich des Langzeitoutcomes existieren aktuelle nur wenige Daten von kleineren Fallstudien, die kontroverse Resultate lieferten.¹²⁻¹⁴ Die bisher durchgeführten Studien sind dahingehend limitiert,^{13, 14} dass nur Patienten mit STEMI oder Non-STEMI als Vergleichskohorte herangezogen und Patienten mit instabiler Angina Pectoris ausgeschlossen wurden. Wie von Kato et al.⁵ beschrieben kann sich das TTS aber auch mit den Symptomen einer instabilen Angina Pectoris sowie ohne elektrokardiographische Veränderungen manifestieren. Durch die grosse Patientenzahl des International Takotsubo Registry (InterTAK Registry) konnte eine grosse Anzahl an TTS Fällen mit einer ebenso grosse Anzahl ACS Fällen verglichen werden. Es ist die bisher grösste Studie dieser Art und bedenkt auch instabile Angina Pectoris Fälle. Weiter handelt es sich um eine systematische Studie, welche prognosebestimmend ist. Limitationen ergeben sich hinsichtlich der Tatsache, dass Trigger wie physische Aktivität, Intervention oder Krankheit in einer Gruppe zusammengefasst wurden. Die lag an der kleinen Fallzahl. Es besteht nach wie vor eine grosse Variabilität der Trigger in dieser Gruppe. Eine weitere Schwäche ist, dass die Studie retrospektiv durchgeführt wurde und somit unsichtbare Confounder nicht ausgeschlossen werden können.

Ein TTS wird häufig durch emotionale oder physische Belastungssituationen ausgelöst.^{2, 3, 8} In einer vorausgegangenen Arbeit des InterTAK Registers konnte gezeigt werden,³ dass das Vorliegen eines physischen Stressfaktors ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechteres intrahospital Outcome darstellt. Es ist jedoch betonenswert, dass physische Trigger ein sehr heterogenes Spektrum, reichend von leichter körperlichen Aktivität bis hin zur schweren Hirnblutung, umfassen. Aus diesem Grund haben wir die InterTAK Klassifikation (Tabelle 2) etabliert, die zur Risikostratifizierung dienen kann und mit welcher es möglich ist die Prognose des einzelnen Patienten basierend auf dem zugrundeliegenden Stressfaktor abzuschätzen. Daraus folgt, dass das TTS ein viel komplexeres Syndrom darstellt, als bisher angenommen, basierend auf dem vor-

liegenden Stressfaktor kann es sich sowohl um ein benignes, als auch um ein lebensbedrohliches Krankheitsbild handeln.

CENTRAL ILLUSTRATION InterTAK Classification	
Class I:	Takotsubo syndrome related to emotional stress
Class II:	Takotsubo syndrome related to physical stress
Class IIa:	Takotsubo syndrome secondary to physical activities, medical conditions, or procedures
Class IIb:	Takotsubo syndrome secondary to neurologic disorders
Class III:	Takotsubo syndrome without an identifiable triggering factor

Tabelle 2: InterTAK Klassifikation¹¹

7. Schlussfolgerung

Seit der Erstbeschreibung wurde angenommen, dass das TTS eine benigne Erkrankung darstellt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass das TTS in der Akutphase eine lebensbedrohliche Erkrankung mit beträchtlicher Morbidität und Mortalität ähnlich zu der des ACS ist. Die zugrundeliegenden Stressfaktoren eines TTS sind heterogen, was zu einem breiten Krankheitsspektrum von benigne bis zu letal führt. Somit ist das TTS wesentlich vielfältiger als bisher angenommen. Während der «klassische Takotsubo Patient», eine weibliche Patientin mit emotionalen Trigger und apikaler Ballonierung, durchaus eine gute Kurz- und Langzeitprognose hat, weisen Patienten mit TTS infolge einer akut neurologischen Erkrankung oder Patienten mit einem TTS nach physischer Aktivität, medizinisch relevanten Erkrankungen oder nach medizinischen Eingriffen eine schlechtere Kurz- und Langzeitprognose auf.

Infolge der medizinischen Entwicklung hin zur personalisierten Medizin und einem wachsenden Wissen über das TTS ist es entscheidend, den individuellen Patienten zu betrachten, um eine genauere Prognose zu erreichen. Die von uns entwickelte InterTAK Klassifikation, die Patienten aufgrund des vorliegenden Stressfaktors einteilt, kann hierbei ein wichtiges klinisches Werkzeug zur Risikostratifizierung sein.

8. Eigener Beitrag

Mein Beitrag zur Studie umfasste sowohl die Datenerhebung der Patientencharakteristika von Patienten mit TTS wie auch die Erhebung des Follow-up von Patienten mit ACS. Die zu erhebenden Daten wurden von mir aus dem USZ-internen elektronischen Klinikinformationssystem für innere Medizin (KISIM) erhoben. Des Weiteren war ich bei der systematischen Gliederung der einzelnen Stressfaktoren in unterschiedliche Kategorien sowie statistischen Analysen beteiligt. Diese Arbeit hat in einer Publikation mit Editorial im JACC, Volume 72, Issue 8, im August 2018 gemündet. Daran beteiligt waren Jelena R. Ghadri-Templin, Ken Kato MD PhD, Victoria L. Cammann, Sebastiano Gili MD, Stjepan Jurisic MD, Davide Di Vece MD, Alessandro Candreva MD, Katharina J. Ding MD, Jozef Micek, Konrad A. Szawan, Beatrice Bacchi, Rahel Bianchi, Rena A. Levinson, Manfred Wischnewsky PhD, Burkhardt Seifert PhD, Susanne A. Schlossbauer MD, Rodolfo Citro MD PhD, Eduardo Bossone MD PhD, Thomas Münzel MD, Maike Knorr MD, Susanne Heiner MD, Fabrizio D'Ascenzo MD PhD, Jennifer Franke MD, Annahita Sarcon MD, L.Christian Napp MD, Milosz Jaguszewski MD PhD, Michel Noutsias MD, Hugo A. Katus MD, Christof Burgdorf MD, Heribert Schunkert MD, Holger Thiele MD, Johann Bauersachs MD, Carsten Tschöpe MD, Burkert M. Pieske MD PhD, Lawrence Rajan MD, Guido Michels MD, Roman Pfister MD, Alessandro Cueno MD, Claudius Jacobshagen MD, Gerd Hasenfuß MD, Mahir Karakas MD, Wolfgang Koenig MD, Wolfgang Rottbauer MD, Samir M. Said MD, Ruediger C. Braun-Dullaeus MD, Adrian Banning MD, Florim Cuculi MD, Richard Kobza MD, Thomas A. Fischer MD, Tuija Vasankari MD, K.E. Juhani Airaksinen MD, Grzegorz Opolski MD, Rafal Dworakowski MD, Philip McCarthy MD PhD, Christoph Kaiser MD, Stefan Osswald MD, Leonarda Galiuto MD PhD, Filippo Crea MD, Wolfgang Dichtl MD PhD, Klaus Empen MD, Stephan B. Felix MD, Clément Delmas MD, Oliver Lairez MD PhD, Ibrahim El-Battrawy MD, Ibrahim Akin MD, Martin Borggrefe MD, John Horowitz MBBS PhD, Martin Kozel MD, Petr Tousek MD PhD, Petr Widimský MD PhD, Ekaterina Gilyarova MD, Alexandra Shilova MD PhD, Mikhail Gilyarov MD PhD, David E. Winchester MD, Christian Ukena MD, Jeroen J. Bax MD PhD, Abhiram Prasad MD, Michael Böhm MD, Thomas F. Lüscher MD, Frank Ruschitzka MD, Christian Templin MD PhD.

Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome



Jelena R. Ghadri, MD,^{a,c} Ken Kato, MD, PhD,^{a,c} Victoria L. Cammann,^a Sebastiano Gili, MD,^{a,b} Stjepan Jurisic, MD,^a Davide Di Vece, MD,^a Alessandro Candreva, MD,^a Katharina J. Ding,^a Jozef Micek,^a Konrad A. Szawan,^a Beatrice Bacchi,^a Rahel Bianchi,^a Rena A. Levinson,^{a,c} Manfred Wischniewsky, PhD,^d Burkhardt Seifert, PhD,^e Susanne A. Schlossbauer, MD,^a Rodolfo Citro, MD, PhD,^f Eduardo Bossone, MD, PhD,^f Thomas Münzel, MD,^g Maike Knorr, MD,^g Susanne Heiner, MD,^g Fabrizio D'Ascenzo, MD, PhD,^h Jennifer Franke, MD,^h Annahita Sarcon, MD,ⁱ L. Christian Napp, MD,^j Milosz Jaguszewski, MD, PhD,^k Michel Noutsias, MD,^l Hugo A. Katus, MD,^h Christof Burgdorf, MD,^m Heribert Schunkert, MD,^{n,o} Holger Thiele, MD,^p Johann Bauersachs, MD,^j Carsten Tschöpe, MD,^q Burkert M. Pieske, MD, PhD,^q Lawrence Rajan, MD,^r Guido Michels, MD,^s Roman Pfister, MD,^s Alessandro Cuneo, MD,^t Claudius Jacobshagen, MD,^u Gerd Hasenfuß, MD,^u Mahir Karakas, MD,^{v,w} Wolfgang Koenig, MD,^{n,o} Wolfgang Rottbauer, MD,^x Samir M. Said, MD,^y Ruediger C. Braun-Dullaeus, MD,^z Adrian Banning, MD,^z Florim Cuculi, MD,^{aa} Richard Kobza, MD,^{aa} Thomas A. Fischer, MD,^{bb} Tuija Vasankari, MD,^{cc} K.E. Juhani Airaksinen, MD,^{cc} Grzegorz Opolski, MD,^{dd} Rafal Dworakowski, MD,^{ee} Philip MacCarthy, MD, PhD,^{ee} Christoph Kaiser, MD,^{ff} Stefan Osswald, MD,^{ff} Leonarda Galiuto, MD, PhD,^{gg} Filippo Crea, MD,^{gg} Wolfgang Dichtl, MD, PhD,^{hh} Klaus Empen, MD,^{ii,jj} Stephan B. Felix, MD,^{ll,mm} Clément Delmas, MD,^{kk} Olivier Lairez, MD, PhD,^{kk} Ibrahim El-Battrawy, MD,^{ll,mm} Ibrahim Akin, MD,^{ll,mm} Martin Borggrefe, MD,^{ll,mm} John Horowitz, MBBS, PhD,ⁿⁿ Martin Kozel, MD,^{oo} Petr Tousek, MD, PhD,^{oo} Petr Widimský, MD, PhD,^{oo} Ekaterina Gilyarova, MD,^{pp} Alexandra Shilova, MD, PhD,^{pp} Mikhail Gilyarov, MD, PhD,^{pp} David E. Winchester, MD,^{qq} Christian Ukena, MD,^{rr} Jeroen J. Bax, MD, PhD,^{ss} Abhiram Prasad, MD,^{tt} Michael Böhm, MD,^{tt} Thomas F. Lüscher, MD,^{uu,vv} Frank Ruschitzka, MD,^a Christian Templin, MD, PhD^o

ABSTRACT

BACKGROUND Prognosis of Takotsubo syndrome (TTS) remains controversial due to scarcity of available data. Additionally, the effect of the triggering factors remains elusive.

OBJECTIVES This study compared prognosis between TTS and acute coronary syndrome (ACS) patients and investigated short- and long-term outcomes in TTS based on different triggers.

METHODS Patients with TTS were enrolled from the International Takotsubo Registry. Long-term mortality of patients with TTS was compared to an age- and sex-matched cohort of patients with ACS. In addition, short- and long-term outcomes were compared between different groups according to triggering conditions.

RESULTS Overall, TTS patients had a comparable long-term mortality risk with ACS patients. Of 1,613 TTS patients, an emotional trigger was detected in 485 patients (30%). Of 630 patients (39%) related to physical triggers, 98 patients (6%) had acute neurologic disorders, while in the other 532 patients (33%), physical activities, medical conditions, or procedures were the triggering conditions. The remaining 498 patients (31%) had no identifiable trigger. TTS patients related to physical stress showed higher mortality rates than ACS patients during long-term follow-up, whereas patients related to emotional stress had better outcomes compared with ACS patients.

CONCLUSIONS Overall, TTS patients had long-term outcomes comparable to age- and sex-matched ACS patients. Also, we demonstrated that TTS can either be benign or a life-threatening condition depending on the inciting stress factor. We propose a new classification based on triggers, which can serve as a clinical tool to predict short- and long-term outcomes of TTS. (International Takotsubo Registry [InterTAK Registry]; [NCT01947621](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.016)) (J Am Coll Cardiol 2018;72:874-82) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation.



Listen to this manuscript's audio summary by JACC Editor-in-Chief Dr. Valentin Fuster.



Takotsubo syndrome (TTS) has been considered a relatively benign condition since its initial description in 1990 (1). Recently, we have revealed TTS as a life-threatening condition with comparable in-hospital adverse outcomes to acute coronary syndrome (ACS) (2). However, scarce data exist on long-term outcomes in patients with TTS compared with patients with ACS.

TTS can be associated with a preceding emotional or physical stressor, and approximately two-thirds of patients have identifiable triggering events (2,3). Recent data have indicated that in-hospital outcomes in TTS patients with a preceding medical illness are worse than that of patients with an emotional stressor or without an identified

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

ACS = acute coronary syndrome
CI = confidence interval
HR = hazard ratio
TTS = Takotsubo syndrome

From the ^aUniversity Heart Center, Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; ^bDivision of Cardiology, Department of Medical Sciences, AOU Città della Salute e della Scienza, University of Turin, Turin, Italy; ^cDivision of Biological Sciences, University of California, San Diego, La Jolla, California; ^dDepartment of Mathematics and Computer Science, University of Bremen, Bremen, Germany; ^eDepartment of Biostatistics, Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Zurich, Switzerland; ^fHeart Department, University Hospital "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno, Italy; ^gCardiology 1, Center for Cardiology, University Medical Center Mainz, Mainz, Germany; ^hDepartment of Cardiology, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany; ⁱUniversity of Southern California, Keck School of Medicine, Los Angeles, California; ^jDepartment of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany; ^kFirst Department of Cardiology, Medical University of Gdansk, Gdansk, Poland; ^lDepartment of Internal Medicine III, Division of Cardiology, Angiology and Intensive Medical Care, University Hospital Halle, Martin-Luther-University Halle, Halle (Saale), Germany; ^mHeart and Vascular Centre Bad Bevensen, Bad Bevensen, Germany; ⁿDeutsches Herzzentrum München, Technische Universität München, Munich, Germany; ^oDZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Munich Heart Alliance, Munich, Germany; ^pHeart Center Leipzig, University Hospital, Department of Internal Medicine/Cardiology, Leipzig, Germany; ^qDepartment of Cardiology, Charité, Campus Rudolf Virchow, Berlin, Germany; ^rTJ Health Partners Heart and Vascular, Glasgow, Kentucky; ^sDepartment of Internal Medicine III, Heart Center University of Cologne, Cologne, Germany; ^tKrankenhaus "Maria Hilf" Medizinische Klinik, Stadtlohn, Germany; ^uClinic for Cardiology and Pneumology, Georg August University Göttingen, Göttingen, Germany; ^vDepartment of General and Interventional Cardiology, University Heart Center Hamburg, Hamburg, Germany; ^wDZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Hamburg/Kiel/Luebeck, Hamburg, Germany; ^xDepartment of Internal Medicine II-Cardiology, University of Ulm, Medical Center, Ulm, Germany; ^yInternal Medicine/Cardiology, Angiology, and Pneumology, Magdeburg University, Magdeburg, Germany; ^zDepartment of Cardiology, John Radcliffe Hospital, Oxford University Hospitals, Oxford, United Kingdom; ^{aa}Department of Cardiology, Kantonsspital Lucerne, Lucerne, Switzerland; ^{ab}Department of Cardiology, Kantonsspital Winterthur, Winterthur, Switzerland; ^{ac}Heart Center, Turku University Hospital and University of Turku, Turku, Finland; ^{ad}Department of Cardiology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ^{ae}Department of Cardiology, Kings College Hospital, Kings Health Partners, London, United Kingdom; ^{af}Department of Cardiology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland; ^{ag}Department of Cardiovascular Sciences, Catholic University of the Sacred Heart Rome, Rome, Italy; ^{ah}University Hospital for Internal Medicine III (Cardiology and Angiology), Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; ^{ai}University Medicine Greifswald, Department of Internal Medicine B, Greifswald, Germany; ^{aj}DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), partner site Greifswald, Greifswald, Germany; ^{ak}Department of Cardiology and Cardiac Imaging Center, University Hospital of Rangueil, Toulouse, France; ^{al}First Department of Medicine, Faculty of Medicine, University Medical Centre Mannheim (UMM) University of Heidelberg, Mannheim, Germany; ^{am}DZHK (German Centre for Cardiovascular Research), Partner Site, Heidelberg-Mannheim, Mannheim, Germany; ^{an}Department of Cardiology, Basil Hetzel Institute, Queen Elizabeth Hospital, University of Adelaide, Adelaide, Australia; ^{ao}Charles University in Prague and University Hospital Kralovske Vinohrady, Prague, Czech Republic; ^{ap}Intensive Coronary Care Unit, Moscow City Hospital #1 named after N. Pirogov, Moscow, Russia; ^{aq}Department of Medicine, College of Medicine, University of Florida, Gainesville, Florida; ^{ar}Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar, Germany; ^{as}Department of Cardiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands; ^{at}Division of Cardiovascular Diseases Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; ^{au}Center for Molecular Cardiology, Schlieren Campus, University of Zurich, Switzerland; and the ^{av}Royal Brompton and Harefield Hospitals Trust and Imperial College, London, United Kingdom. ^{Dr. Ghadri and Kato contributed equally to this work.} Dr. Ghadri has received a research grant "Filling the gap" from the University of Zurich. Dr. Napp has received lecture honoraria from Abiomed, Cytosorbents, KelCon, Maquet, and Zoll; has received consultant fees from Abiomed, Bayer, and Cytosorbents; and has received traveling or congress support from Abbott, Abiomed, Bayer, Biotronik, Boston Scientific, Lilly, Medtronic, Merit Medical, Pfizer, Servier, and Volcano. Dr. Noutsias has received honoraria for presentations and/or participated in advisory boards from Abiomed, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Fresenius, Miltenyi Biotech, Novartis, Pfizer, and Zoll. Dr. Hasenfuß has served as a consultant for Corvia, Servier, Impulse Dynamics, Novartis, and Vifor Pharma; has received lecture fees from Corvia, Servier, Novartis, AstraZeneca, and Vifor Pharma; has served as co-PI for Impulse Dynamics; and has served on the Editorial Board of Springer. Dr. Koenig has received modest consultation fees for advisory board meetings from Novartis, Pfizer, DalCor, Sanofi, Kowa, and Amgen; and has received modest personal fees for lectures from Novartis, Pfizer, Sanofi, AstraZeneca, and Amgen. Dr. Bax's institution, The Department of Cardiology at Leiden University Medical Center, has received unrestricted research grants from Biotronik, Medtronic, Boston Scientific, and Edwards Lifesciences. Dr. Ruschitzka has attended Advisory Board meetings for AstraZeneca, Sanofi, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Pfizer, and Roche; has attended Steering Committee meetings for Fresenius and Vifor; has received lecture fees from St. Jude Medical, Servier, Zoll, Novartis, Bayer, and Abbott; and has received research grants from St. Jude Medical and Novartis. Dr. Templin has been supported by the H.H. Sheikh Khalifa bin Hamad Al-Tani Research Programme. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Manuscript received March 28, 2018; revised manuscript received June 5, 2018, accepted June 5, 2018.

stressor (4-6). However, the effect of triggering events on short- and long-term outcome has not been fully investigated. This is of particular interest, as triggering factors may significantly affect the prognosis of TTS. Physical stressors include a wide spectrum of conditions, such as neurologic conditions, pheochromocytoma, and other physical activities, medical conditions, or procedures (7,8), validating the hypothesis that patients with different physical triggers have different outcomes.

SEE PAGE 883

The aim of the present study was to compare the prognosis between TTS and ACS patients and to investigate short- and long-term outcomes in TTS according to different triggers using the database from InterTAK (International Takotsubo) Registry cohort (2,9).

METHODS

PATIENTS AND INCLUSION CRITERIA. TTS patients were included from the InterTAK Registry as previously described (2,10). Data were queried from the University Hospital Zurich and 25 collaborating hospitals in 9 countries (Austria, Finland, France, Germany, Italy, Poland, Switzerland, United Kingdom, and the United States) from January 1, 2011, to December 31, 2014. TTS was defined based on modified Mayo Clinic Diagnostic Criteria (2,11): 1) a transient wall motion abnormality in the left ventricle beyond a single epicardial coronary artery distribution; 2) the absence of obstructive coronary artery disease or angiographic evidence of acute plaque rupture, which can explain the wall motion abnormality; 3) new electrocardiographic abnormalities or elevation in cardiac troponin values; and 4) the absence of myocarditis. Patients with focal TTS matching all other criteria, in whom the wall-motion abnormality was identical to a single coronary artery territory coincidentally, were included. TTS patients who died during the acute phase before complete recovery of wall motion were not excluded. When eligibility for inclusion was unclear, cases were reviewed by core members at the University Hospital Zurich to reach an agreement. As a control group, an age- and sex-matched cohort of patients with ACS, including patients with ST-segment elevation myocardial infarction, non-ST-segment elevation myocardial infarction, or unstable angina, was selected from the Zurich Acute Coronary Syndrome Registry. The detailed methods of ACS patient selection have already been described in our previous

paper (2). Data on clinical profile and outcome were collected. This included demographics, vital signs, cardiovascular risk factors, comorbidities, laboratory values, results on electrocardiography and coronary angiography, use of medications, and use of critical care. Follow-up information of both TTS and ACS patients was obtained through telephone interviews, clinical visits, or medical records.

Patients were categorized into respective groups according to the types of preceding stressors—emotional stress, physical stress, and no identifiable trigger. In addition, physical stressors were categorized into 2 groups: 1) physical activities, medical conditions, or procedures; and 2) neurologic disorders. Patients with the combination of emotional and physical stress were excluded from the present analysis.

OUTCOMES. Long-term mortality of patients with TTS was compared with an age- and sex-matched cohort of patients with ACS. Additionally, short- and long-term outcomes including death from any cause were compared between the TTS groups based on triggers and with ACS patients.

STATISTICAL ANALYSIS. Continuous data are shown as mean \pm SD, skewed variables are presented as median (interquartile range), and categorical variables are given as numbers and percentages. Comparisons of patients' characteristics between different groups were performed with 1-way analysis of variance or the Kruskal-Wallis test for continuous data and the Pearson chi-square test for categorical variables.

Outcome analysis was performed using Kaplan-Meier estimates and log-rank tests, as well as a landmark analysis with a landmark set at 30 days. Cox regression analysis was conducted to determine the hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CIs) for long-term outcome of respective trigger factors using patients with an emotional stressor as a reference. To account for possible differences in clinical characteristics and comorbidities between different TTS groups, a multivariable adjustment analysis, including covariates that had a significant difference in the baseline comparison or were likely to have a relationship to long-term mortality, was performed in a Cox regression model. Missing data on covariates were completed with multiple imputations prior to multivariable Cox regression. An additional Cox regression analysis to obtain predictors of 30-day mortality was also performed. All tests were 2-sided, and statistical significance was defined as $p < 0.05$. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics, version 25.0 (IBM, Armonk, New York).

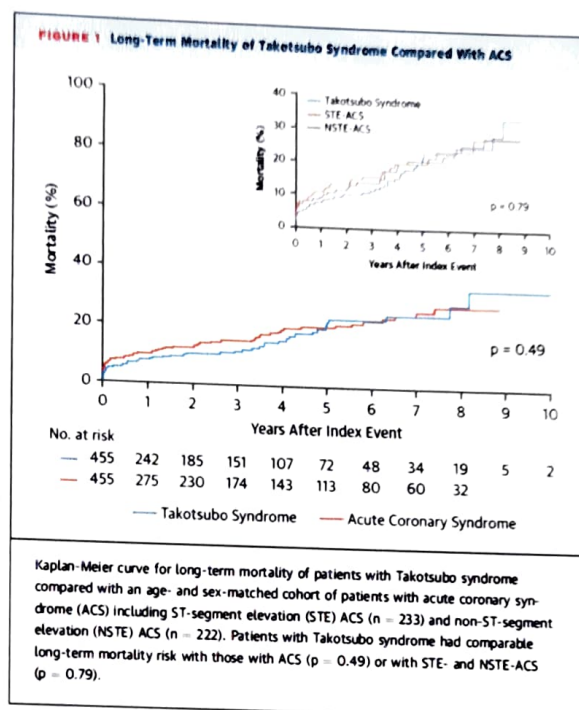
Graphs were compiled with Prism 7 (GraphPad, La Jolla, California).

RESULTS

COMPARISON OF TTS PATIENTS TO AGE- AND SEX-MATCHED ACS PATIENTS. Of all TTS patients in the InterTAK Registry, 455 patients were included in an analysis for the comparison to an age- and sex-matched cohort of 455 ACS patients, including 233 with ST-segment elevation ACS and 222 with non-ST-segment elevation ACS (2). Patients' characteristics and in-hospital outcomes of the TTS and age- and sex-matched cohort of ACS have already been published elsewhere (2). Long-term mortality analysis revealed similar outcomes between TTS and ACS patients ($p = 0.49$) (Figure 1).

COMPARISON BETWEEN DIFFERENT TRIGGER GROUPS. To investigate the effects of preceding stress factors, 1,613 patients were included after the exclusion of patients whose triggering conditions could not be clearly differentiated (overlapping of emotional and physical triggers, $n = 137$), and categorized into respective groups based on triggers. A definite emotional stressor was detected in 485 patients (30%). Of 630 patients (39%) with a physical trigger, 98 patients (6%) were identified as having an acute neurologic disorder. The remaining patients with a physical trigger ($n = 532$, 33%) experienced TTS secondary to physical activities, medical conditions, or procedures. A total of 31% of TTS patients had no identifiable triggering factor ($n = 498$).

Main patient characteristics of all different groups are summarized in Table 1. The prevalence of women was significantly higher in TTS related to emotional stress (95%) versus physical activities, medical conditions, or procedures (85%), TTS secondary to neurologic disorders (87%), and TTS without an identifiable triggering factor (91%) ($p < 0.001$). Patients with TTS secondary to neurologic diseases were significantly younger (age 61.8 ± 14.9 years) compared with the other groups ($p < 0.001$). Laboratory analysis on admission demonstrated that troponin, creatine kinase, and brain natriuretic peptide were comparable amongst all groups. Inflammatory markers, including C-reactive protein and white blood cell count, were significantly higher in TTS secondary to physical activities, medical conditions, or procedures and TTS secondary to neurologic diseases. There was no difference in electrocardiographic findings on admission. Patients with TTS secondary to physical activities, medical conditions, or procedures and TTS secondary to neurologic diseases had higher heart rates and lower left ventricular



ejection fraction on admission ($p < 0.001$ in both comparisons). Diabetes mellitus was more common in TTS secondary to physical activities, medical conditions, or procedures, while less common in TTS secondary to neurologic diseases. Cancer was more common in TTS secondary to physical activities, medical conditions, or procedures and TTS secondary to neurologic diseases. There were no significant differences in medications on admission, including angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers, beta-blockers, statins, and aspirin. Acute cardiac care treatment was much more common in TTS secondary to physical activities, medical conditions, or procedures (38%) and TTS secondary to neurologic diseases (50%) compared with the other groups ($p < 0.001$) (Table 1).

SHORT- AND LONG-TERM MORTALITY. Comparison of 30-day mortality between the different groups based on the triggering conditions demonstrated a substantial difference ($p < 0.001$) (Figure 2). Patients with TTS secondary to neurologic diseases had the worst prognosis, while patients with TTS related to emotional stress showed the most favorable outcome. In addition, a landmark analysis (time point set at 30 days) demonstrated a substantial difference in

TABLE 1 Clinical Characteristics of Different Triggering Events

	Emotional Stress (n = 485)	Physical Activities, Medical Conditions, or Procedures (n = 532)	Neurologic Disorders (n = 98)	No Stress Factor (n = 498)	P Value
Demographics					
Female	459/485 (94.6)	454/532 (85.3)	85/98 (86.7)	452/498 (90.8)	<0.001
Age, yrs	65.4 ± 12.4 (n = 485)	66.5 ± 13.4 (n = 532)	61.8 ± 14.9 (n = 98)	68.0 ± 12.5 (n = 498)	<0.001
Takotsubo type					
Apical type	384/485 (79.2)	434/532 (81.6)	75/98 (76.5)	426/498 (85.5)	0.033
Cardiac biomarkers on admission					
Troponin, factor increase in ULN*	8.56 (3.00-21.75) n = 408	8.57 (2.60-26.00) n = 419	7.25 (2.11-38.28) n = 86	6.69 (2.00-21.72) n = 374	0.33
Creatine kinase, factor increase in ULN	0.88 (0.58-1.42) n = 346	0.83 (0.47-1.50) n = 354	0.80 (0.50-2.20) n = 60	0.78 (0.51-1.38) n = 329	0.29
BNP, factor increase in ULN†	7.24 (2.16-18.22) n = 143	5.93 (1.95-20.06) n = 140	6.52 (1.49-19.24) n = 20	6.09 (2.31-12.57) n = 102	0.87
Inflammatory markers on admission					
CRP, mg/l	3.00 (1.08-7.38) n = 348	6.40 (2.00-28.20) n = 311	5.30 (2.00-28.35) n = 54	3.10 (1.15-9.90) n = 325	<0.001
WBC, 10 ³ /μl	9.30 (7.20-11.40) n = 403	10.45 (7.90-14.15) n = 446	11.22 (8.07-11.37) n = 90	9.35 (7.30-12.06) n = 402	<0.001
ECG on admission					
Sinus rhythm	427/455 (93.8)	423/470 (90.0)	72/78 (92.3)	417/453 (92.1)	0.20
ST-segment elevation	204/455 (44.8)	181/470 (38.5)	34/77 (44.2)	214/450 (47.6)	0.44
ST-segment depression	27/455 (5.9)	42/470 (8.9)	7/77 (9.1)	31/450 (6.9)	0.31
T-wave inversion	185/455 (40.7)	199/470 (42.3)	25/77 (32.5)	184/450 (40.9)	0.44
QTc, ms	458.7 ± 44.9 (n = 334)	454.9 ± 52.1 (n = 367)	465.3 ± 60.3 (n = 64)	456.8 ± 49.8 (n = 293)	0.43
Hemodynamics					
Heart rate, beats/min	85.4 ± 19.2 (n = 416)	91.5 ± 24.0 (n = 425)	92.2 ± 26.9 (n = 79)	85.4 ± 21.2 (n = 410)	<0.001
Systolic blood pressure, mm Hg	130.8 ± 27.2 (n = 421)	127.3 ± 30.6 (n = 421)	134.6 ± 33.4 (n = 81)	132.8 ± 26.6 (n = 408)	0.021
Left ventricular ejection fraction, %‡	42.5 ± 10.9 (n = 452)	39.0 ± 12.2 (n = 492)	37.7 ± 12.9 (n = 90)	42.3 ± 11.7 (n = 437)	<0.001
Cardiovascular risk factors/history					
Hypertension	293/478 (61.3)	348/518 (67.2)	54/91 (59.3)	327/477 (68.6)	0.049
Diabetes mellitus	50/476 (10.5)	99/519 (19.1)	6/91 (6.6)	64/481 (13.3)	<0.001
Current smoking	85/471 (18.0)	107/505 (21.2)	24/91 (26.4)	79/459 (17.2)	0.15
Hypercholesterolemia	154/478 (32.2)	159/516 (30.8)	27/90 (30.0)	165/478 (34.5)	0.61
Comorbidities					
Cancer	48/453 (10.6)	108/497 (21.7)	20/88 (22.7)	65/441 (14.7)	<0.001
Psychiatric disorders§	150/396 (37.9)	162/496 (32.7)	32/90 (35.6)	84/413 (20.3)	<0.001
Medication on admission					
ACE inhibitor or ARB	158/415 (38.1)	148/422 (35.1)	27/73 (37.0)	154/375 (41.1)	0.38
Beta-blocker	143/415 (34.5)	128/422 (30.3)	20/73 (27.4)	133/375 (35.5)	0.28
Statin	73/403 (18.1)	79/417 (18.9)	11/73 (15.1)	62/362 (17.1)	0.83
Aspirin	141/403 (35.0)	122/417 (29.3)	21/73 (28.8)	132/362 (36.5)	0.17
In-hospital complications					
Cardiogenic shock	20/479 (4.2)	111/524 (21.2)	23/98 (23.5)	40/483 (8.3)	<0.001
Death	17/479 (3.5)	94/523 (18.0)	13/98 (13.3)	36/483 (7.5)	<0.001
Acute cardiac care treatment					
Intra-aortic balloon pump	5/485 (1.0)	37/532 (7.0)	13/98 (13.3)	14/498 (2.8)	<0.001
Invasive or noninvasive ventilation	38/484 (7.9)	199/527 (37.8)	49/98 (50.0)	47/489 (9.6)	<0.001
Cardiopulmonary resuscitation	7/484 (1.4)	21/527 (4.0)	2/98 (2.0)	11/489 (2.2)	0.07
Catecholamine use	21/484 (4.3)	174/527 (33.0)	45/98 (45.9)	39/489 (8.0)	<0.001
	16/484 (3.3)	73/527 (13.9)	16/98 (16.3)	33/489 (6.7)	<0.001
	24/484 (5.0)	116/527 (22.0)	28/98 (28.6)	31/489 (6.3)	<0.001

Values are n/N (%), mean ± SD, or median (interquartile range). *Including upper limits of the normal range for troponin T, high-sensitivity troponin T, and troponin I. †Including upper limits of the normal range for brain natriuretic peptide and the N-terminal of pro-hormone brain natriuretic peptide. ‡Data obtained during catheterization or echocardiography; if both results were available, data from catheterization were used. §Patients could have an acute disorder as well as past or chronic disorder. ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin-receptor blocker; BNP = brain natriuretic peptide; CRP = C-reactive protein; ECG = electrocardiogram; QTc = QT interval corrected for heart rate; ULN = upper limit of the normal; WBC = white blood cell count.

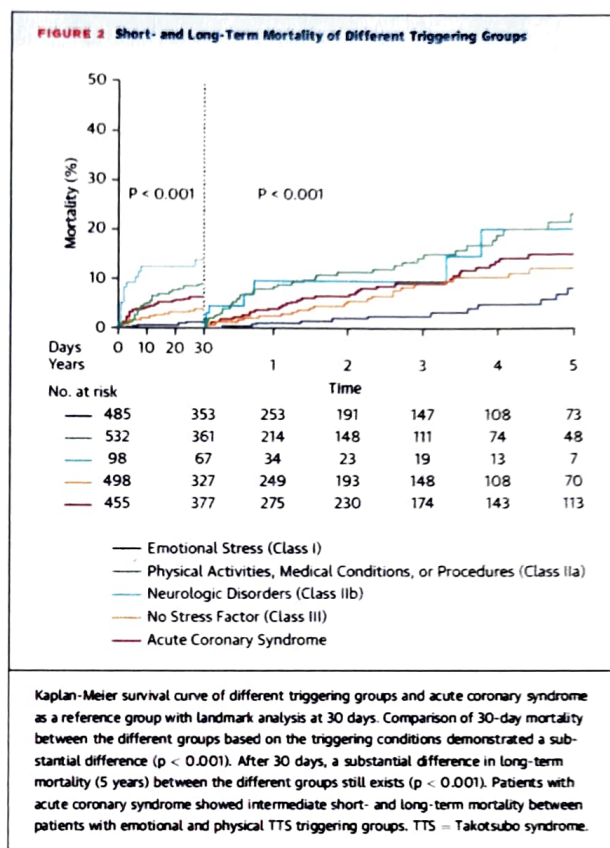
long-term mortality between the different groups ($p < 0.001$) (Figure 2). Whereas patients with TTS secondary to neurologic diseases and TTS secondary to physical activities, medical conditions, or procedures had a less favorable long-term outcome than ACS, patients with TTS related to emotional stress had more favorable prognosis compared with ACS. Preceding physical activities, medical conditions, or procedures (HR: 3.78; 95% CI: 2.21 to 6.44; $p < 0.001$), neurologic disorders (HR: 5.76; 95% CI: 2.96 to 11.2; $p < 0.001$), and no identifiable trigger (HR: 2.14; 95% CI: 1.20 to 3.82; $p = 0.010$) emerged as strong independent risk factors for 5-year mortality when using preceding emotional stressors as the reference group (Figure 3). In an additional Cox regression analysis, preceding physical activities, medical conditions, or procedures; neurologic disorders; and no identifiable trigger were also identified as independent predictors of 30-day mortality (Online Figure 1).

DISCUSSION

The principal findings of the present study were as follows: 1) overall, TTS patients had a similar long-term outcome compared with age- and sex-matched ACS patients; 2) TTS patients with events related to emotional stress had a favorable short- and long-term prognosis; 3) TTS secondary to neurologic diseases had the worst short-term prognosis; and 4) TTS secondary to neurologic diseases and TTS secondary to physical activities, medical conditions, or procedures had significantly higher mortality rates compared with ACS during long-term follow-up.

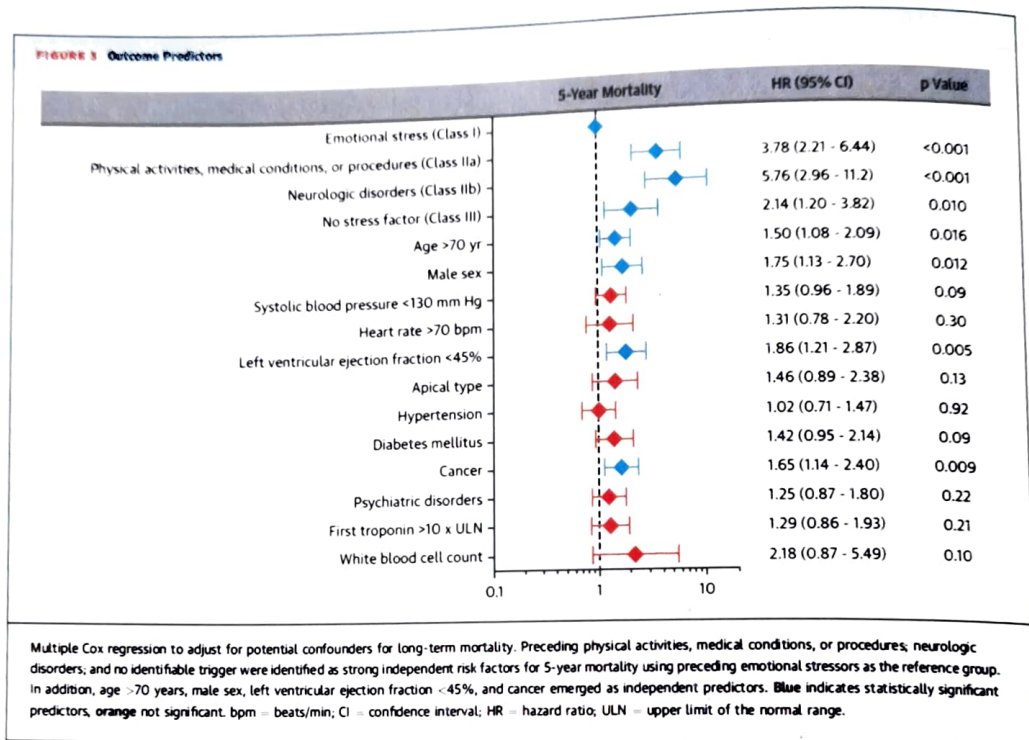
Recently, we have reported that in-hospital mortality of TTS is similar to that of ACS (2). However, scarce data exist on long-term outcomes in patients with TTS compared with patients with myocardial infarction (12-14). Additionally, these studies (13,15) are limited by the fact that they only include patients with ST-segment elevation myocardial infarction or non-ST-segment elevation myocardial infarction as a comparison group without considering patients with unstable angina, which is important as TTS patients can also present with signs and symptoms of unstable angina and without any notable electrocardiographic abnormalities. Second, these studies have had inconsistent results regarding patient outcomes, with some showing equal mortality rate to ACS, and some showing increased mortality in patients with TTS (12,13,15).

TTS is typically triggered by a preceding emotional or physical stressor, and approximately two-thirds of patients have identifiable triggering events (2,3,16,17). We have recently shown that physical



triggers are an independent predictor of a worse in-hospital outcome (2). However, triggering conditions, especially physical triggers of TTS, vary substantially, ranging from critical conditions such as a septic shock treated in the intensive care unit to harmless conditions including vigorous housework (7,18). Therefore, we hypothesized that patients with different physical triggers have different short- and long-term outcomes.

Of note, TTS patients with an emotional stressor more often had typical features of TTS, such as female sex and chest pain, compared with patients in other groups. Interestingly, patients with TTS secondary to a neurologic disorder were significantly younger than TTS patients of other groups. These epidemiological differences might reflect the biological background. Patients with TTS secondary to physical activities, medical conditions, or procedures and those with TTS secondary to neurologic disorders showed higher



heart rates compared with those with emotional triggers. This observation might suggest that the degree of catecholamine surge was more severe in patients with physical or neurologic triggers than in those with emotional triggers. Furthermore, it is likely that higher catecholamine levels can increase the risk of developing cardiogenic shock via pump failure due to large ballooning area and/or left ventricular outflow tract obstruction due to hypercontractility of the basal segment (19). In addition, inflammatory markers such as C-reactive protein and white blood cell count were also higher in patients with physical or neurologic disorders. Thus, it is conceivable that a synergistic effect of a severe cardiac dysfunction and enhanced inflammatory response leads to a poor hemodynamic status, which in turn causes an unfavorable short-term outcome.

According to the triggering conditions, TTS patients with events secondary to neurologic disorders had the highest mortality; this is also in line with a recently published work showing that neurologic diseases are associated with an unfavorable outcome (10). This is not surprising, as the

prognosis of these patients is likely to be affected by the underlying disease. In other words, the increased mortality in patients with neurologic triggers may be engendered by the combined risk of TTS plus the intrinsic risk of any precipitating comorbidity, such as cerebrovascular hemorrhage. Patients with TTS secondary to physical activities, medical conditions, or procedures had the second worst prognosis at 30-day follow-up. However, TTS secondary to neurologic disorders and TTS secondary to physical activities, medical conditions, or procedures showed almost similar unfavorable outcomes at 5 years after the TTS index event; indeed, neurologic diseases mostly drive patient outcome during the acute phase. As the mortality rate of TTS secondary to physical activities, medical conditions, or procedures increases to that of TTS secondary to neurologic disease at 5-year follow-up, this may be explained by a higher prevalence of chronic coexisting morbidities such as diabetes mellitus in patients with TTS secondary to physical activities, medical conditions, or procedures compared with those with TTS secondary to neurologic diseases.

CENTRAL ILLUSTRATION InterTAK Classification

- Class I: Takotsubo syndrome related to emotional stress
- Class II: Takotsubo syndrome related to physical stress
 - Class IIa: Takotsubo syndrome secondary to physical activities, medical conditions, or procedures
 - Class IIb: Takotsubo syndrome secondary to neurologic disorders
- Class III: Takotsubo syndrome without an identifiable triggering factor

Ghadri, J.R. et al. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(8):874-82.

Novel classification proposed, based on the type of triggering event.

Singh et al. (20) conducted a meta-analysis, which reported that TTS patients with underlying noncardiac conditions showed higher in-hospital mortality rate compared with those without. Of note, our study demonstrates different short- and long-term outcomes of TTS patients with diverse physical triggers. Additionally, TTS patients with an emotional stressor showed a favorable short- and long-term outcome compared with those with a physical stressor or ACS patients. Therefore, TTS is a much more complex syndrome than previously thought, and should be classified according to the underlying trigger event to accurately risk stratify and predict short- and long-term outcomes for individual patients. Thus, we propose a new classification according to results of the present study (Central Illustration). This new classification (InterTAK Classification) could be useful to predict short- and long-term outcomes of TTS patients.

STUDY LIMITATIONS. This is a registry of an observational nature. Therefore, invisible confounders cannot be excluded. Patients with physical activity were classified as Class IIa and not as a single category due to the small sample size.

CONCLUSIONS

It was assumed for quite a long time that TTS is a benign condition; however, it has recently been shown that TTS is a life-threatening illness with substantial morbidity and mortality in the acute phase and outcomes similar to that of ACS. Given the heterogenous character of triggers, TTS encompasses a wide spectrum ranging from a benign to fatal condition. As such, TTS is much more multifaceted than

suggested. The old woman with an emotional triggering event and apical ballooning, “the classic TTS patient,” indeed has a good short- and long-term prognosis, whereas patients with TTS secondary to neurologic disorders and TTS secondary to physical activities, medical conditions, or procedures reveal an unfavorable outcome. As medicine approaches delivery of personalized medicine and our knowledge about TTS grows, it is crucial to consider the “individual patient” to perhaps improve prognosis. Thus, the new InterTAK Classification based on the type of triggering event might be a useful clinical tool for risk stratification.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Dr. Christian Templin, Andreas Grüntzig Heart Catheterization Laboratories, University Hospital Zurich, University Heart Center - Department of Cardiology, Raemistrasse 100, 8091 Zurich, Switzerland. E-mail: christian.templin@usz.ch.

PERSPECTIVES

COMPETENCY IN PATIENT CARE AND PROCEDURAL

SKILLS: The long-term outcome of patients with TTS is highly variable. The prognosis is more favorable when the syndrome is triggered by emotional events than when it develops in response to physical or neurologic conditions.

TRANSLATIONAL OUTLOOK: Further investigation of the relationships between the triggering provocative circumstances could help elucidate the pathophysiological mechanisms responsible for this acute cardiac condition.

REFERENCES

1. Sato H, Tateishi H, Uchida T, Dote K, Ishihara M. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. In: Kodama K, Haze K, Hon M, editors. *Clinical Aspect of Myocardial Injury From Ischemia to Heart Failure*. Tokyo: Kagakuhyoronsha Publishing Co, 1990:56-64.
2. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, et al. Clinical features and outcomes of takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:929-38.
3. Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, et al. Natural history and expansive clinical profile of stress (takotsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:333-41.
4. Yerasi C, Koifman E, Weissman G, et al. Impact of triggering event in outcomes of stress-induced (Takotsubo) cardiomyopathy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2017;6:280-6.
5. Brinjikji W, El-Sayed AM, Salka S. In-hospital mortality among patients with takotsubo cardiomyopathy: a study of the National Inpatient Sample 2008 to 2009. *Am Heart J* 2012;164:215-21.
6. Khara R, Light-McGroarty K, Zahr F, Horwitz PA, Girotra S. Trends in hospitalization for takotsubo cardiomyopathy in the United States. *Am Heart J* 2016;172:53-63.
7. Schlossbauer SA, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo-Syndrom-ein häufig verkanntes Krankheitsbild. *Praxis (Bern 1994)* 2016;105:1185-92.
8. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part I): clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;39:2032-46.
9. Ghadri JR, Cammann VL, Templin C. The International Takotsubo Registry: rationale, design, objectives, and first results. *Heart Fail Clin* 2016;12:597-603.
10. Ghadri JR, Cammann VL, Napp LC, et al. Differences in the clinical profile and outcomes of typical and atypical takotsubo syndrome: data from the International Takotsubo Registry. *JAMA Cardiol* 2016;1:335-40.
11. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-17.
12. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Järnbert-Pettersson H. A case-control study of risk markers and mortality in takotsubo stress cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1931-6.
13. Steinauer T, Moeller C, Dehler K, et al. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail* 2016;18:650-6.
14. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International expert consensus document on takotsubo syndrome (part II): diagnostic workup, outcome, and management. *Eur Heart J* 2018;39:2047-62.
15. Redfors B, Vedad R, Angeras O, et al. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction—a report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol* 2015;185:282-9.
16. Ghadri JR, Ruschitzka F, Lüscher TF, Templin C. Takotsubo cardiomyopathy: still much more to learn. *Heart* 2014;100:1804-12.
17. Kato K, Kitahara H, Fujimoto Y, et al. Prevalence and clinical features of focal takotsubo cardiomyopathy. *Circ J* 2016;80:1824-9.
18. Ghadri JR, Sarcon A, Diekmann J, et al. Happy heart syndrome: role of positive emotional stress in takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2016;37:2823-9.
19. Kato K, Lyon AR, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart* 2017;103:1461-9.
20. Singh K, Carson K, Shah R, et al. Meta-analysis of clinical correlates of acute mortality in takotsubo cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2014;113:1420-8.

KEY WORDS acute coronary syndrome, broken heart syndrome, classification, outcome, stress factor, Takotsubo syndrome

APPENDIX For a supplemental figure, please see the online version of this paper.

10. Literaturverzeichnis

- 1.Sato H. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction due to multivessel coronary spasm. Clinical Aspect of Myocardial Injury: From Ischemia to Heart Failure Kodama K, Haze K, Hori M, Eds Kagakuhyoronsha Publishing Co, Tokyo 1990:56-64 (Article in Japanese).
- 2.Ghadri JR, Ruschitzka F, Luscher TF, Templin C. Takotsubo cardiomyopathy: still much more to learn. *Heart* 2014;**100**(22):1804-12.
- 3.Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, Cammann VL, Sarcon A, Geyer V, Neumann CA, Seifert B, Hellermann J, Schwyzer M, Eisenhardt K, Jenewein J, Franke J, Katus HA, Burgdorf C, Schunkert H, Moeller C, Thiele H, Bauersachs J, Tschope C, Schultheiss HP, Laney CA, Rajan L, Michels G, Pfister R, Ukena C, Bohm M, Erbel R, Cuneo A, Kuck KH, Jacobshagen C, Hasenfuss G, Karakas M, Koenig W, Rottbauer W, Said SM, Braun-Dullaeus RC, Cuculi F, Banning A, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KE, Fijalkowski M, Rynkiewicz A, Pawlak M, Opolski G, Dworakowski R, MacCarthy P, Kaiser C, Osswald S, Galiuto L, Crea F, Dichtl W, Franz WM, Empen K, Felix SB, Delmas C, Lairez O, Erne P, Bax JJ, Ford I, Ruschitzka F, Prasad A, Luscher TF. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;**373**(10):929-38.
- 4.Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, Crea F, Galiuto L, Desmet W, Yoshida T, Manfredini R, Eitel I, Kosuge M, Nef HM, Deshmukh A, Lerman A, Bossone E, Citro R, Ueyama T, Corrado D, Kurisu S, Ruschitzka F, Winchester D, Lyon AR, Omerovic E, Bax JJ, Meimoun P, Tarantini G, Rihal C, S YH, Migliore F, Horowitz JD, Shimokawa H, Luscher TF, Templin C. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical Characteristics, Diagnostic Criteria, and Pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;**39**(22):2032-2046.
- 5.Kato K, Lyon AR, Ghadri JR, Templin C. Takotsubo syndrome: aetiology, presentation and treatment. *Heart* 2017;**103**(18):1461-1469.
- 6.Sharkey SW, Windenburg DC, Lesser JR, Maron MS, Hauser RG, Lesser JN, Haas TS, Hodges JS, Maron BJ. Natural history and expansive clinical profile of stress (tako-tsubo) cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;**55**(4):333-41.
- 7.Schlossbauer SA, Ghadri JR, Templin C. *Praxis (Bern 1994)* 2016;**105**(20):1185-1192.
- 8.Ghadri JR, Cammann VL, Templin C. The International Takotsubo Registry: Rationale, Design, Objectives, and First Results. *Heart Fail Clin* 2016;**12**(4):597-603.
- 9.Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;**155**(3):408-17.
- 10.Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, Joint ESCAAHAWHFTffUDoMI, Katus HA, Lindahl B, Morrow DA, Clemmensen PM, Johanson P, Hod H, Underwood R, Bax JJ, Bonow RO, Pinto F, Gibbons RJ, Fox KA, Atar D, Newby LK, Galvani M, Hamm CW, Uretsky BF, Steg PG, Wijns W, Bassand JP, Menasche P, Ravkilde J, Ohman EM, Antman EM, Wallentin LC, Armstrong PW, Simoons ML, Januzzi JL, Nieminen MS, Gheorghiade M, Filippatos G, Luepker RV, Fortmann SP, Rosamond WD, Levy D, Wood D, Smith SC, Hu D, Lopez-Sendon JL, Robertson RM, Weaver D, Tendera M, Bove AA, Parkhomenko AN, Vasilieva EJ, Mendis S. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;**126**(16):2020-35.
- 11.Ghadri JR, Kato K, Cammann VL, Gili S, Jurisic S, Di Vece D, Candreva A, Ding KJ, Micek J, Szawan KA, Bacchi B, Bianchi R, Levinson RA, Wischnewsky M, Seifert B, Schlossbauer SA, Citro R, Bossone E, Munzel T, Knorr M, Heiner S, D'Ascenzo F, Franke J, Sarcon A, Napp LC, Jaguszewski M, Noutsias M, Katus HA, Burgdorf C, Schunkert H, Thiele H, Bauersachs J, Tschope C, Pieske BM, Rajan L, Michels G, Pfister R, Cuneo A, Jacobshagen C, Hasenfuss G, Karakas M, Koenig W, Rottbauer W, Said SM, Braun-Dullaeus RC, Banning A, Cuculi F, Kobza

- R, Fischer TA, Vasankari T, Airaksinen KEJ, Opolski G, Dworakowski R, MacCarthy P, Kaise C, Osswald S, Galiuto L, Crea F, Dichtl W, Empen K, Felix SB, Delmas C, Lairez O, El-Battraw I, Akin I, Borggreffe M, Horowitz J, Kozel M, Tousek P, Widimsky P, Gilyarova E, Shilova A, Gilyarov M, Winchester DE, Ukena C, Bax JJ, Prasad A, Bohm M, Luscher TF, Ruschitzka F, Templin C. Long-Term Prognosis of Patients With Takotsubo Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018;**72**(8):874-882.
12. Tornvall P, Collste O, Ehrenborg E, Jarnbert-Petterson H. A Case-Control Study of Risk Markers and Mortality in Takotsubo Stress Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**(16):1931-6.
13. Stiermaier T, Moeller C, Oehler K, Desch S, Graf T, Eitel C, Vonthein R, Schuler G, Thiele H, Eitel I. Long-term excess mortality in takotsubo cardiomyopathy: predictors, causes and clinical consequences. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**(6):650-6.
14. Redfors B, Vedad R, Angeras O, Ramunddal T, Petursson P, Haraldsson I, Ali A, Dworeck C, Odenstedt J, Ioanness D, Libungan B, Shao Y, Albertsson P, Stone GW, Omerovic E. Mortality in takotsubo syndrome is similar to mortality in myocardial infarction - A report from the SWEDEHEART registry. *Int J Cardiol* 2015;**185**:282-9.

11. Danksagung

Mein Dank gilt folgenden Personen:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Christian Templin, Leiter meiner Masterarbeit, für seine Einführung in das spannende Thema des Takotsubo Syndroms, meinen Einbezug ins Team und für seine Hilfe bei der Erstellung dieser Masterarbeit.

PD Dr. med. Jelena R. Ghadri, Betreuerin meiner Masterarbeit, für ihre Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Masterarbeit und meinen Einbezug ins Team.

Victoria L. Cammann für meine Einführung in die Datenerhebung und ihre Unterstützung bei all meinen Fragen und Unsicherheiten.

12. Lebenslauf

Name, Vorname Rahel Bianchi

Geschlecht: weiblich

Geburtsdatum: 09.07.1992

Heimatort und Kanton Wetzikon, ZH

Ausbildung: 1999-2004, Primarschule Haselhalden, Saland
 2004-2007, Sekundarschule Turbenthal, Turbenthal
 2007-2011, Mittelschule Stiftung Dr. Buchmann, Zürich,
 Eidgenössische Maturität
 2012-2013, Universität Zürich, Zürich, Biologie
 2013-heute, Universität Zürich, Zürich, Humanmedizin

13. Erklärung

Masterarbeit

Ich erkläre ausdrücklich, dass es sich bei der von mir im Rahmen des Studiengangs

Master Humanmedizin UZH (M Med)

eingereichten schriftlichen Arbeit mit dem Titel

Langzeitprognose des Takotsubo Syndroms

um eine von mir selbst und ohne unerlaubte Beihilfe sowie *in eigenen Worten* verfasste Masterarbeit* handelt.

Ich bestätige überdies, dass die Arbeit als Ganzes oder in Teilen weder bereits einmal zur Abgeltung anderer Studienleistungen an der Universität Zürich oder an einer anderen Universität oder Ausbildungseinrichtung eingereicht worden ist.

Verwendung von Quellen

Ich erkläre ausdrücklich, dass ich *sämtliche* in der oben genannten Arbeit enthaltenen Bezüge auf fremde Quellen (einschliesslich Tabellen, Grafiken u. Ä.) als solche kenntlich gemacht habe. Insbesondere bestätige ich, dass ich *ausnahmslos* und nach bestem Wissen sowohl bei wörtlich übernommenen Aussagen (Zitaten) als auch bei in eigenen Worten wiedergegebenen Aussagen anderer Autorinnen oder Autoren (Paraphrasen) die Urheberschaft angegeben habe.

Sanktionen

Ich nehme zur Kenntnis, dass Arbeiten, welche die Grundsätze der Selbstständigkeitserklärung verletzen – insbesondere solche, die Zitate oder Paraphrasen ohne Herkunftsangaben enthalten –, als Plagiat betrachtet werden und die entsprechenden rechtlichen und disziplinarischen Konsequenzen nach sich ziehen können (gemäss §§ 7ff der Disziplinarordnung der Universität Zürich sowie §§ 51ff der Rahmenverordnung für das Studium in den Bachelor- und Master-Studiengängen an der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich

Ich bestätige mit meiner Unterschrift die Richtigkeit dieser Angaben.

Datum: 18.11.18

Name: Bianchi

Vorname: Rahel

Unterschrift:



* Falls die Masterarbeit eine Publikation enthält, bei der ich Erst- oder Koautor/-in bin, wird meine eigene Arbeitsleistung im Begleittext detailliert und strukturiert beschrieben.